Lane Medical Library

Über die Wirkung längerer Cocaindarreichung bei Tieren.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

Von

Julius Grode

aus Sprendlingen (Rheinhessen).

Tag der Promotion: 21. Oktober 1913.

Berlin 1913.

Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)

Linienstraße 158.

Referent Herr Prof. Dr. Heffter

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/uberdiewirkungla0000juli

Zu den zahlreichen Giften, von denen man bisher angenommen hat, daß der tierische Organismus sich bei länger andauerndem Gebrauche an sie gewöhnen könne, gehört auch das Cocain. Mehr oder weniger überzeugende und beweisende Berichte für diese Ansicht finden sich zahlreich in der Literatur. Aus den später zu besprechenden Versuchen wird hervorgehen, daß die gebräuchlichen Laboratoriumstiere sich nicht an Cocain gewöhnen; es ist daher von großem Interesse, die Frage zu untersuchen, wie sich der menschliche Organismus bei länger dauernder Cocaindarreichung verhält. Aus der Literatur habe ich daher eine Anzahl Krankengeschichten Cocainsüchtiger zusammengestellt. Da alle nicht ganz einwandfreien Fälle unberücksichtigt gelassen wurden, kann die Zusammenstellung keinen Anspruch darauf machen, daß alle jemals in der Literatur erwähnten Fälle von Cocainismus in ihr enthalten sind, sie dürfte jedoch die meisten und wichtigsten enthalten. (Tab. 1.)

Das Bild, das vorstehende Zusammenstellung bietet, würde unvollständig sein, wenn man nicht zum Vergleich die Wirkung einzelner Cocaingaben auf den Menschen herbeizieht. Da ist es nun vor allem von Interesse aus der Literatur festzustellen, wie groß die kleinste letale und die größte eben noch vertragene Cocainmenge ist. Mattison (1) berichtet von einem Fall, wo 8 Tropfen einer 4 prozentigen Lösung in den Arm gespritzt den Tod herbeiführten. Es würde das etwa 0,016 g Cocain sein. Bei subkonjunktivaler Injektion waren nach Abadie (2) einmal 0,04 g Cocain bei einer

Tabelle I.

Literaturstelle	Patient	Cocainmenge g tgl. subc.	Bemerkungen
Erlenmeyer, Morphiumsucht 1887 p. 355	Frau 26 Jahre	0,2 Coc.	Morphinistin, Cocaingebr. ½ Jahr. Hallucinationen Abmagerung.
ebenda p. 359	Dr. med. 41 Jahre	0,3—0,5	Morphinist, starke Abmag., keine Hallucination.
„ p. 361	Frau 32 Jahre	bis 4	Morphinistin, Cocaingebr. ½ Jahr, Hallucinationen, Abmager., eth. Defekt.
„ p. 370	Mann 60 Jahre	0,3—0,4	Morphinist, Abmag., eth. Defekt, Recid.
„ p. 377	Dr. med. 38 Jahre	bis 2,5	Morphinist, Cocaingebr. über 1 Jahr, Recid.
„ p. 385	Mann 31 Jahre	0,2—0,3	Morphinist, Cocaingebr. über 1 Jahr, Psychose, keine Heilung.
„ p. 391	Mann 50 Jahre	bis 2,5	Morphinist, Cocaingebr. 9 Mon., Psychose, k. Heil.
Spear, The med. Record 1885 p. 536 ref. Erlenmeyer l. c.		Dosis nicht angegeben	Nach 5 Injektionen in der Nacht z. je 0,069 g um 11 Uhr morgens 1 St. nach einer weiteren Injektion von 0,069 g sehr schwere Vergift., jedoch Rettung.
Brower, Journal of the American med. association 1886 Jan. ref. Erlenmeyer l. c.	Arzt 35 Jahre	0,5—1,0 Coc.	Opiumabusus, Hallucin., keine Heilung.
Erlenmeyer, Dtsch. medicin. Ztg. 1886 p. 783	Mann mittl. J.	bis 2,5	Morphinist, Cocaingebr. ½ Jahr. Hallucin.
Bühler, Correspond. Blatt f. Schweiz. Aerzte 1866 p. 608	Mann	bis 2,5	Morphinist, Hallucin.
ebenda	Frau	bis 2,5	Morphininistin, Hallucin.
Thomsen, Charité Annalen 1887 p. 405	Mann 35 Jahre	1	Morphinist, Cocaingebr. ¾ Jahr, Hallucin.
ebenda	Dr. med. 40 Jahre	bis 1,5	Morphinist, Cocaingebr. 5 Mon., Hallucin.
„	Apothek. 27 Jahre	bis 2	Morphinist, Cocaingebr. 10 Mon., Hallucin.
Seiffert, Verhandl. der Physik. med. Gesellsch. Würzburg 1886 Nr. 3 u. 4	Mann 40 Jahre	1	Morphinist, Cocaingebr. 5 Mon., Hallucin.
Bornemann, Dtsch. medicin. Ztg. 1886 p. 784	Frau 30 Jahre	bin. 4 Woch. Dosis v. 3 g tgl. sbc. err.	Morphinistin, Ideenflucht.
Marfan, Revue des maladie de l'enfance ref. Brouardel „Opium Morphine Cocaine“	Mann	bis 3	Die während des Cocainismus des Vaters geb. Kinder waren Idioten.

Literaturstelle	Patient	Cocainmenge g tgl. subc.	Bemerkungen
Bacelli, Contributo Clinoco Vol. 20 p. 69 ref. Jahresberichte 1894 p. 419		1,65	Cocaingebrauch 2 Mon.
Comanos Bey, Berl. klin. Wochenschrift 1886 p. 531	Mann mittl. J.	1,5	Morphinist. Psych. Halluc.
Ihlow, Dissert. Berlin 1895	Frau mittl. J.	1 Morph 0,5 Coc.	Paranoia hallucin.
Zanger, Corresp. Bl. f Schweiz. Aerzte 1884 p. 427	Frau 30 Jahre	1,5—2,0 Cocain	Pins. d. Mundschleimh. m. 5proz. Cocainlös. Halluc.
Haynes, The Medic. News 1894 p. 14	Arzt	5—10	Morphin. Hallucin. 2 mal Vergiftungserschein.
Luff, The Lancet 1889 p. 592	Mann mittl. J.		5 proz. Cocainlös. a. Nasenschleimh gep. 3 J. lang.
Detlefsen, Dissertation Berlin 1890	Apothek.	bis 1,5	Hallucin. Reiner Cocainist.
Clouston, Edinb. Med. Journ. 1890 p. 806 ref. Detlefsen	j. Mann	bis 2,5	Hallucin. Cocaingebr. 18 Mon. lang.
Déjerine, Comptes rendues Société de biologie 1887	Zahnarzt 26 Jahre	bis 0,5	Cocaingebr. 6 Woch. lang.
Kobert, Intoxikationen p. 1020	Arzt	b. 6,5 p. Os	
Krebs, Dissertation Königsberg 1892	Apothek. 26 Jahre	0,6—1,0	Cocaingebr. 10 Mon. Rein. Cocainist, k. psych. Stör.
Haupt, Deutsch. Med. Ztg. 1886 p. 814	Junge 14 Jahre	bis 4	Reiner Cocain., Abmager.
Heimann, Deutsch. Med. Woch.-Schrift 1887 p. 232	Mann 25 Jahre	2 Morph. 8 Cocain	Krampfanf. epil. Char., in einem solch. Anf. Exitus.
Sollier, Journal de Medicine de Paris 1911 p. 41	Arzt	b. 12 p. Os	Hallucin., Abmagerung.
Higier, Münch. Med. Wochenschrift 1911	Arzt 26 Jahre	4—5	binnen 2 Mon. diese Dosis erreicht. Paranoia hallucin.

71 jährigen Frau tödlich. Bei subgingivaler Injektion durch einen Liller Zahnarzt (3) war bei einer 29 Jahre alten Frau schon 0,06 g die letale Dosis. Mittlere Cocainmengen von 0,1 g wurden oft, ohne daß sich Vergiftungserscheinungen zeigten, vertragen. Eine große Anzahl von Cocainintoxikationen haben Falk (4) und Weigand (5) veröffentlicht, auf die hier verwiesen sei. Die größte Cocainmenge, die bei subkutaner Injektion vertragen wurde, ist nach der Beobachtung von Ricci (6) 1,25 g. Die Angaben der Autoren über die letale Dosis schwanken in den Grenzen von 0,22 g bis 1,0 g. Bei Applikation per os trat nach Brouardel (7) nach 2,0 g Cocain in einem Fall noch Heilung, in einem anderen nach 1,2 g der Tod ein; nach seiner Ansicht tritt auf 0,5 g Cocain schon sicher der Exitus ein.

Vergegenwärtigt man sich noch, daß das Deutsche Arzneibuch V. 0,05 g als größte Einzel- und 0,15 g als größte Tagesgabe festsetzt, so muß man ja bei einer unbefangenen Prüfung der angeführten Statistik zugeben, daß in einem Teil der Fälle die verbrauchten Cocainmengen verhältnismäßig niedrig sind; es ist in diesen Fällen die Behauptung doch nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, daß größere Cocainmengen vielleicht nicht vertragen worden wären; der Fall von Spear könnte als Beleg dafür dienen. Andererseits sind in einigen Fällen die Cocainmengen so erheblich, daß wohl keine andere Erklärung zulässig ist, als die, daß der Organismus der betreffenden Individuen durch den tagtäglichen Gebrauch sich an Cocain gewöhnte und nur deshalb so hohe Dosen ohne unmittelbaren Schaden vertrug.

Bevor ich nun zur Besprechung meiner eigenen Versuche übergehe, seien in Kürze die Versuche anderer, die sich mit Gewöhnung an Cocain beschäftigten, besprochen. Ehrlich (8) versuchte Mäuse an Cocain zu gewöhnen; er gab den Tieren Cakes, die mit Cocainlösung getränkt waren, zu fressen. Unter 300 Tieren konnte er nur wenige in geringem Grade gewöhnen. Bei seinen Versuchen an Hunden beobachtete Wiechowski (9) nach 12 Injektionen kein Nachlassen der Erscheinungen, das er auf Gewöhnung deuten konnte. Auch von Anrep (10) sah bei Kaninchen nach wiederholten Vergiftungen mit mittleren Gaben keine Gewöhnung, aber auch keine größere Empfindlichkeit eintreten. Keyßner (11) will bei seinen Versuchen an Kaninchen Gewöhnung festgestellt haben. Auch Ritter (12) behauptet, nach wiederholten Cocaininjektionen in die Vene von Hunden eine Abschwächung der Wirkung beobachtet zu haben.

Andrerseits spricht Adduco (13) die Ansicht aus, daß bei wiederholter Darreichung von Cocain, Kaninchen in größeren Dosen gegeben, der Cocaineffekt sich bedeutend steigert, wenn das Intervall die Dauer von einigen Tagen nicht überschreitet, so daß es zu Erscheinungen kommt, welche weit über das Maß der durch Inanition hervorgerufenen größeren Empfindlichkeit hinausgehen. An eine eigentliche kumulative Wirkung glaubt Adduco nicht, sondern ist der Ansicht, daß es sich entweder um Änderung des Nervengewebes oder um Bildung einer neuen Substanz im Organismus handelt. Um seine Methode kurz zu erwähnen: Er injizierte Kaninchen subkutan Cocain und ließ 2—3 Tage verstreichen, ehe er wieder injizierte. Dann zeigte es sich, daß die Tiere auf Cocaingaben, die sie vorher gut vertragen hatten, bei späteren Injektionen entweder schwere Vergiftungserscheinungen darboten oder gar eingingen.

Zu den dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuchen wurden Meerschweinchen und Kaninchen als Typen der Pflanzen- und Katzen und Hunde als Fleischfresser benutzt.

1. Versuche an Meerschweinchen.

Zunächst war es notwendig, das Verhalten dieser Tierart bei einmaliger Cocaindarreichung zu prüfen. Soweit aus der Literatur zu ersehen ist, hat sich bis jetzt nur Fischer (14) mit dem Studium der Wirkung von Cocain auf Meerschweinchen beschäftigt. Auf Grund von 6 Versuchen hält er 0,015 g Cocain hydrochlor. für die toxische, 0,45 g für die letale Dosis. Er gibt als auffallende Symptome Seitenlage, klonische und tetanische Krämpfe und Erweitern der Pupille an. Er hebt besonders hervor, daß er niemals Opisthotonus gesehen hat.

Die Meerschweinchen, die ich zu meinen Versuchen benutzte, waren entweder noch ungebraucht oder doch nur zu solchen Versuchen, daß ein ungünstiger Einfluß auf den Gang der vorliegenden Untersuchungen nicht anzunehmen war. Das Cocain wurde teils subkutan teils intravenös injiziert, in letzterem Falle nach der im Institut üblichen Technik; auf Grund von 37 Versuchen ließ sich über die Höhe der toxischen und letalen Cocaindosen bei subkutaner Injektion etwa Folgendes feststellen. Bei Gaben bis zu 15 mg pro Kilogramm war keine Veränderung im Verhalten der Tiere zu beobachten. Nach 20 mg blieb einmal ein Meerschweinchen in Seitenlage liegen, während ein anderes dieselbe Menge reaktionslos vertrug. Erst von 25 mg an zeigten die Tiere regelmäßig tetanische Krämpfe mit Opisthotonus. Sie blieben längere Zeit in Seitenlage liegen, mehr oder weniger starkes Speicheln stellte sich ein, der Kornealreflex erwies sich als herabgesetzt; die Pupillen erweiterten sich, die Atmung und Herztätigkeit wurde meist etwas frequenter. Steigerte man die Cocainmenge auf 30 mg und mehr, so traten die geschilderten Erscheinungen um so ausgeprägter ein. Bei 50 mg pro Kilogramm trat bei 2 Versuchstieren einmal der Exitus ein, während ein anderes sich von derselben Cocainmenge noch erholte. Sicher tödlich waren Cocaingaben von 60 mg und darüber. Der Tod erfolgte regelmäßig durch Atemstillstand, das Herz schlug nach Eröffnen des Thorax oft noch 20—30 Minuten lang weiter. Da für das Cocain die temperatursteigernde Wirkung als eine charakteristische Eigenschaft gilt, wurde auch das Verhalten der Meerschweinchen in dieser Hinsicht geprüft. Es zeigte sich dabei, daß bei ihnen regelmäßig eine Temperaturabnahme eintrat; die Annahme,

der Temperatursturz sei vielleicht durch eine zu starke Abkühlung bedingt, mußte fallen gelassen werden, denn Kontrolltiere, die sich unter denselben äußeren Bedingungen befanden, wiesen eine Temperaturabnahme nicht auf. Wodurch das von der Norm abweichende Verhalten zu erklären ist, kann ich nicht sagen.

Als Beispiel verschiedener Versuche diene folgendes Protokoll von Meerschweinchen Nr. 58.

Das Tier war 400 g schwer, seine Temperatur betrug um 11 Uhr 30 Minuten vormittags 38,6 °. Es erhielt 10 mg Cocain hydrochlor. = 25 mg pro Kilogramm in 2 prozentiger Lösung um 11 Uhr 37 Minuten subkutan injiziert. Zunächst zeigte es nur eine etwas erhöhte Reflexerregbarkeit. Um 11 Uhr 45 Minuten traten ausgeprägte tetanische Krämpfe mit Opisthotonus ein. Das Meerschweinchen lag in Seitenlage, die Zehen waren gespreizt, der Kornealreflex war erhalten. Nach etwa 10 Minuten langer Dauer hörten die Krämpfe auf, und der Opisthotonus löste sich. Um 12 Uhr war die Temperatur auf 37 ° gesunken. Um 12 Uhr 5 Minuten erhob sich das Meerschweinchen aus Seitenlage und bot dann schon nach wenigen Minuten keine deutlichen Vergiftungserscheinungen mehr dar.

Interessant sind auch die Versuchsergebnisse bei intravenöser Einverleibung des Cocains. Ausgeprägte tetanische Krämpfe mit denselben Begleiterscheinungen wie bei subkutaner Injektion waren mehrfach auf Cocaingaben von 10 mg pro Kilogramm zu beobachten. Auf Gaben von 20 mg trat regelmäßig der Exitus ein. Auffallend war, daß ihm keine erheblichere motorische Reaktion vorausging; die Tiere waren unmittelbar nach der Injektion schon tot. Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei subkutaner Injektion steht auch die, daß die Krämpfe mit steigender Cocaindosis nicht regelmäßig auch stärker wurden. So riefen z. B. 16 mg pro Kilogramm in einigen Versuchen keine Krämpfe hervor; die Tiere waren aber doch augenscheinlich schwer krank und einige gingen auch noch im Laufe des Tages ein. Man könnte diese Bobachtung so deuten, daß die Meerschweinchen individuell gegen Cocain sehr verschieden stark reagieren, und daß in den betreffenden Versuchen die verhältnismäßig hohen Dosen von über 15 mg noch zu klein waren, um Krämpfe hervorrufen zu können; oder man kann der Ansicht sein, daß bei diesen Versuchen die lähmende Wirkung des Cocains die erregende schon überwog. Da in der Literatur vielfach die Behauptung ausgesprochen ist, daß die Konzentration der Lösung von erheblichem Einfluß sei, wurden in dieser Hinsicht ebenfalls einige Versuche angestellt. Ich habe aber im Gegenteil den Eindruck gewonnen, daß dies vollkommen gleichgültig oder doch wenigstens von sehr untergeordneter Bedeutung ist. Einen Auszug aus den Versuchsprotokollen bietet die nachstehende Tabelle.

Sektionsbefund. Die Lungen hatten das Herz regelmäßig weit überlagert; sie waren stark gebläht und ödematös. Zur mikroskopischen Untersuchung wurden sie ganz kurz in kochendes Wasser geworfen, um die Exsudation in dem Gewebe gerinnen zu lassen, und dann in der üblichen Weise weiter behandelt. Durch die mikroskopische Untersuchung konnte der makroskopische Befund bestätigt werden.

Tabelle II.

Tiergewicht Gramm	Cocain hydrochlor. ccm	% d. Lösung	mg	mg pro kg	Bemerkungen
370	0,2	1	2	5,4	keine Wirkung
350	0,5	0,5	2,5	7,1	geringe „
490	0,8	0,5	4	8,1	„ „
420	0,2	2	4	9,5	„ „
450	0,9	0,5	4,5	10	starke Vergiftungserschein.
400	0,8	0,5	4	10	„ „
250	0,5	0,5	2,5	10	„ „
640	0,35	2	7	11	strk. Tetanus Opisthotonus
300	3,5	0,1	3,5	11,6	kurze klonische Krämpfe
250	0,3	1	3	12	geringe Wirkung
450	0,3	2	6	13	starker Tetanus Opisthot.
120	0,2	1	2	15	schwere Vergiftungsersch.
370	0,3	2	6	16,1	keine Krämpfe, folg. Tag †
370	0,65	1	6,5	17,5	schw. Vergiftungserschein.
225	4,0	0,1	4	17,7	tetanische Krämpfe
220	4,0	0,1	4	18,1	geringer Tetanus
350	7,0	0,1	7	20	sofort Exitus
250	0,5	1	6,5	20	„ „
180	4,0	0,1	4	22	„ „
350	0,5	2	10	28	„ „

Um festzustellen, wie weit sich Meerschweinchen an Cocain gewöhnen können, wurde einer Reihe von Meerschweinchen jeden Tag eine Dosis Cocain injiziert, bei einer zweiten Serie lag zwischen den einzelnen Injektionen ein Tag Pause. Die erste Reihe Meerschweinchen bestand aus 12 Stück, die alle um 500 g schwer und, soweit eine mehrtägige Beobachtung ergab, auch alle gesund waren. Es schien am zweckmäßigsten zu sein, so langsam mit den Cocainmengen zu steigen, daß die Tiere nach etwa zehntägiger Behandlung schwach toxische Mengen ohne Reaktion vertragen könnten. Die einzelnen Dosen wurden daher so hoch bemessen, daß sie nach dieser Zeit etwa 20—25 mg, auf das Kilogramm Tiergewicht berechnet, betrugen. Es wurde zuerst eine 0,5 prozentige, dann 10 prozentige Lösung verwendet. Von den 12 Meerschweinchen der ersten Reihe starben 4 vor Ablauf der zweiten Woche, 6 vor Ende der dritten, die beiden letzten kurz vor Ende der fünften Woche.

Der Verlauf der Versuche bei den Meerschweinchen Nr. 2, 5 und 6 ist so sehr ähnlich, daß die Ergebnisse am besten gemeinsam angeführt werden.

Das Tier Nr. 2 ging bei der zehnten Injektion bei der Hälfte der tödlichen Dosis in einen tetanischen Krampfanfall ein. Das Meer-

schweinchen Nr. 5 kam bei der sechzehnten Injektion auf knapp $^2/_3$ der tödlichen Dosis zum Exitus. Meerschweinchen Nr. 6 ging ebenfalls bei der 16. Injektion auf 16 mg = 28,6 mg pro Kilogramm unter typischen tetanischen Krämpfen ein. Da das Verhalten dieses Tieres noch einige Besonderheiten bietet, will ich den Versuch etwas ausführlicher besprechen. Das Tier erhielt in 16 Injektionen 152,5 mg Cocain hydrochlor. Das Gewicht des Tieres bewegte sich während des Versuchs in geringen Schwankungen um 560 g; zur Berechnung der Kilogramm-Dosis wurde daher dieses Gewicht angenommen. Die erste Injektion von 5 mg = 8,9 mg pro Kilogramm bekam das Meerschweinchen am 28. XI. Was nun sein Verhalten auf die einzelnen Einspritzungen anbelangt, so boten die Versuchsergebnisse bis 6. XII. nichts besonderes dar. Am 7. bekam das Meerschweinchen auf 12 mg = 22,3 mg pro Kilogramm einen schweren tetanischen Krampfanfall. Die tetanischen Kämpfe traten auch am 8. 9. und 10. auf dieselbe Dosis ein. Am 11. XII. erhielt das Tier keine Injektion. Trotzdem bekam es am 12. auf 10 mg = 17,7 mg pro Kilogramm tetanische Krämpfe, auf eine Cocainmenge also, die es vorher reaktionslos vertragen hatte. Als am nächsten Tag nur 8 mg Cocain = 14,3 mg pro Kilogramm injiziert wurden, stellten sich zwar keine tetanischen aber doch klonische Krämpfe ein. Wie empfindlich das Meerschweinchen gegen Cocain geworden war, zeigte sich am 14. XII., wo etwa die Hälfte der letalen Dosis, nämlich 16 mg = 28,6 mg pro Kilogramm unter typischen tetanischen Krämpfen den Tod herbeiführten.

Als Ergebnis dieser drei Versuche glaube ich zusammenfassen zu dürfen, daß diese 3 Meerschweinchen sich nicht an Cocain gewöhnten; es ging vielmehr die Grenze der toxischen und letalen Cocainmengen herunter, oder was dasselbe ist, die Tiere wurden gegen die Wirkung des Cocains empfindlicher. Ob es sich dabei um eine Kumulation handelt, bleibe vorläufig noch dahingestellt.

Die Versuche an Meerschweinchen Nr. 1, 7, 8, 9, 10, 11 und 12 weichen von dem Vorstehenden insofern ab, als die Tiere den Krampfanfall noch überstanden und erst über Nacht zum Exitus kamen; als gemeinsames Ergebnis zeigte sich aber, daß nach kurzer Zeit die Wirkung der einzelnen Cocaininjektionen erheblich stärker war, als bei nicht vorbehandelten Tieren. Da keins dieser Versuchsprotokolle etwas Neues bietet, kann ihre Mitteilung unterbleiben.

Einen etwas anderen Charakter als die bis jetzt geschilderten Versuchsergebnisse zeigen die Protokolle von Meerschweinchen Nr. 3 und 4 vor allem dadurch, daß die Zeit der Behandlung eine erheblich längere war.

Meerschweinchen Nr. 3 bekam vom 28. XI. bis 30. XII. in 27 Injektionen 272,5 mg Cocain. Das Körpergewicht hielt sich bis 22. XII. mit einigen Schwankungen um 480 g, fiel aber dann sehr rasch. Am 31. XII. war das Meerschweinchen ersichtlich schwer krank und erhielt aus diesem Grund keine Cocaininjektion, es ging auch noch im Laufe des Tages ein. Die Cocaineinspritzungen riefen bis zum 6. XII. keine Ver-

giftungserscheinungen hervor. Am 7. XII. bekam das Meerschweinchen auf 12 mg Cocain hydrochlor. = 23,7 mg pro Kilogramm wenige Minuten nach der Injektion ausgeprägte tetanische Krämpfe mit Opisthotonus und Seitenlage. Am übernächsten Tage, am 9, wurde die Cocaindosis auf 10 mg vermindert; diese Menge hat das Tier vorher gut vertragen, ohne Krämpfe zu bekommen; jetzt traten starke tetanische Krämpfe mit Seitenlage und Opisthotonus ein. Dasselbe zeigte sich am 10. und 12. Bei einer weiteren Verminderung der Cocainmenge auf 8 mg stellten sich klonische Krämpfe ein. Am nächsten Tag, am 14. XII. bekam das Meerschweinchen auf 10 mg Cocain wieder tetanische Krämpfe. Bei einer weiteren Steigerung auf 12, 15 und 16 mg wurden sie natürlich um so stärker. Am 19. XII. ging ich experimenti causa wieder einmal auf 10 mg herunter. Obwohl das Tier am Tage vorher keine Injektion erhalten hatte, traten doch wieder starke tetanische Krämpfe ein; bei 8 mg Cocain blieben sie allerdings aus. Das Gewicht des Meerschweinchen war während dieser Zeit annähernd dasselbe geblieben; es trat jedoch plötzlich ein starker Gewichtssturz ein, und das Tier ging durch Inanition ein.

Meerschweinchen Nr. 4 erhielt in 30 Injektionen 403,5 mg Cocain; es hatte auch dieser Gewöhnungsversuch das Ergebnis, daß das Tier im Laufe der Behandlung gegen Cocain empfindlicher wurde.

Was nun das andere Verfahren der Gewöhnungsversuche, bei dem zwischen den einzelnen Injektionen ein oder zwei Tage Pause lag, anbetrifft, so sollte vor allem die Frage untersucht werden, ob durch die eingeschobenen Pausen einer Aufspeicherung von Cocain im Tierkörper vorgebeugt werden könnte. Wäre das der Fall, so wäre die Vermutung, daß die in den geschilderten Versuchen eingetretene stärkere Cocainwirkung auf Kumulation beruht, sehr wahrscheinlich. Die Versuche selbst stellte ich in zweierlei Art an, einmal, indem ich Meerschweinchen hohe Dosen, zweitens, indem ich einer anderen Gruppe gerade die toxische Dosis injizierte. Die Tiere der ersten Gruppe starben an Pneumonie nach wenigen Tagen, so daß die Versuche keine Deutung zulassen. Da der rasch sich einstellende Exitus vermutlich in ursächlichem Zusammenhang mit der starken Speichelsekretion nach jeder Injektion stand, und auch weitere Versuche wahrscheinlich zu keinem anderen Ergebnis geführt hätten, wurden die Versuche nicht wiederholt. Die Tiere der zweiten Reihe waren etwas länger in Behandlung. Bei ihnen zeigte sich in der Tat, daß sich die toxische Wirkung mit den einzelnen Injektionen bei gleichbleibender Cocainmenge im Anfang nicht regelmäßig steigerte, nach einer größeren Anzahl von Injektionen trat aber doch später eine Steigerung der Wirkung ein. Meerschweinchen Nr. 50 z. B. ging auf etwas mehr als die Hälfte der letalen Dosis ein. Die Protokolle dieser Versuche bieten sonst nichts Besonderes, so daß ihre ausführliche Mitteilung unterbleiben kann.

Versuche an Kaninchen.

Nach Wiechowski (9) verträgt das Kaninchen mehrere Gramm Cocain subkutan; genauere Grenzwerte gibt er nicht an. Fischer (14) hält 0,165 g für die letale und 0,045 g für die toxische Dosis. Er beobachtete tetanische Krämpfe mit Opisthotonus, Seitenlage und Erweitern der Pupille. Nach den Angaben von Anreps (10) ist schon 0,1 g Cocain bei subkutaner Injektion tödlich. Bei geringen Cocaingaben bis zu 0,40 g pro Kilogramm beobachtete ich als Vergiftungssymptome eine mäßig starke Erregung der Kaninchen. Bei 45 mg traten bei Kaninchen Nr. 20 kurze klonische Krämpfe, Seitenlage und Erweitern der Pupille ein. Die Herz- und Atmungsfrequenz war ebenfalls etwas erhöht. Höhere Dosen von 70 mg pro Kilogramm an riefen heftige tetanische Krämpfe mit Opisthotonus hervor. Das Verhalten der Kaninchen war jedoch nicht ganz gleichmäßig, indem z. B. ein Tier von 2600 g Gewicht auf 0,19 g Cocain hydrochlor. = 0,073 g pro Kilogramm nur ganz geringe Vergiftungserscheinungen zeigte, während ein anderes auf 0,069 g pro Kilogramm sehr schwere Krämpfe bekam. Auf die Temperatur übte das Cocain einen etwas wechselnden Einfluß aus; durchschnittlich ging sie ja in die Höhe, aber bei einem Versuche fiel sie auch. Recht häufig war ein mehr oder weniger starkes Speicheln, bei stark toxischen oder letalen Gaben war ferner regelmäßig ein ausgeprägter Exophthalmus zu beobachten. Die niedrigste letale Dosis war bei meinen Versuchen 0,087 g pro Kilogramm; Gaben von 0,1 g und darüber waren stets tödlich. Der Exitus erfolgte durch Atemstillstand, das Herz schlug oft noch lange nach eingetretenem Tode weiter. Bei der Sektion boten die Organe makro- und miskroskopisch denselben Befund wie bei Meerschweinchen. Als Beispiel der verschiedenen Versuche diene folgendes Protokoll:

Kaninchen 29, 2200 g schwer, bekam in 2 prozentiger Lösung 0,10 g Cocain hydrochlor. = 45 mg pro Kilogramm um 3 Uhr 10 Minuten subkutan injiziert.

Um 3 Uhr 17 Minuten betrug die Temperatur 40,6 °.

Um 3 Uhr 21 Minuten legte sich das Kaninchen platt auf den Bauch, die Extremitäten von sich gestreckt; der Kornealreflex war herabgesetzt.

Um 3 Uhr 24 Minuten Temperatur 40,7 °.

Um 3 Uhr 30 Minuten Kaninchen blieb in Seitenlage liegen, zeigte Schwimmbewegungen und klonische Krämpfe. Temperatur 40,9 °.

Um 3 Uhr 40 Minuten Kaninchen erhob sich aus Seitenlage.

Um 4 Uhr wieder normales Verhalten.

Die Beobachtungen an Kaninchen bei intravenöser Cocaininjektion sind auf Grund von meinen Versuchen in Kürze etwa folgende. Cocain-

mengen von 4—5 mg pro Kilogramm riefen leichte klonische Krämpfe hervor. Ausgeprägte tetanische Krämpfe waren in keinem Versuche zu beobachten. Die geringste letale Dosis war 7,4 mg pro Kilogramm. Der Exitus trat bei diesem Versuchstier sofort ein, ohne daß Krämpfe oder auch nur ein Exzitationsstadium vorausgegangen wäre. Im Vergleich zu den Dosen bei Meerschweinchen ist eine letale Dosis von knapp 8 mg sehr niedrig. Daß die Kaninchen individuell sehr verschieden stark auf Cocain reagieren, geht daraus hervor, daß sich bei einem Versuche ein Kaninchen von einer intravenösen Injektion von 11,7 mg pro Kilogramm noch erholte. Als Beispiel der verschiedenen Versuche diene folgendes Protokoll:

Kaninchen 34, 2300 g schwer, erhielt in 2 prozentiger Lösung 10 mg Cocain hydrochlor = 4,2 mg pro Kilogramm in eine Ohrvene injiziert. Sofort nach der Injektion bekam das Tier starke klonische Krämpfe. Das Abdomen war bretthart gespannt, die Atmung kaum wahrnehmbar. Nach 5 Minuten richtete sich das Kaninchen aus Seitenlage auf und erholte sich dann rasch.

Bei den Versuchen, Kaninchen an Cocain zu gewöhnen, wurden wiederum zwei Wege eingeschlagen. In der ersten Versuchsreihe wurde mit der Injektion von sehr kleinen Mengen angefangen und nur ganz langsam bis zur toxischen Dosis, d. h. bis tetanische Krämpfe eintraten, gestiegen; in dem zweiten Verfahren wurden von Anfang an sehr hohe Cocainmengen injiziert; um sodann noch eine Kumulation möglichst auszuschalten, lag zwischen je 2 Injektionen 1 Tag, an dem die Tiere keine Einspritzung erhielten.

Bei der ersten Versuchsreihe lassen sich eigentlich wenig gemeinsame Züge feststellen. Im Laufe der Behandlung magerten die Tiere sehr ab, vor allem trat wenige Tage vor dem Exitus ein rapider Gewichtsverlust ein. Die Körpertemperatur war häufig nach den Injektionen bedeutend erhöht, in einigen Fällen ging sie jedoch auch etwas herunter. Im Einzelnen waren die Resultate folgende

Kaninchen 34 starb schon nach 13 Injektionen, die zusammen 0,69 g Cocain hydrochlor enthielten, interkurrent an Pneumonie. Das Verhalten dieses Tieres auf die einzelnen Injektionen ließ nichts erkennen, das auf eine Gewöhnung oder größere Empfindlichkeit deuten könnte.

Kaninchen 35 erhielt in 33 Injektionen 2,047 g Cocain. Im Laufe der Behandlung ging das Gewicht von 2300 g auf 1400 g herunter. Auf die einzelnen Injektionen reagierte es sehr verschieden; bald traten auf verhältnismäßig geringe Cocaingaben tetanische Krämpfe ein, bald blieben sie auf höhere aus. Das Kaninchen ging auf etwa

die Hälfte der letalen Dosis ein. Als Ergebnis auch dieses Versuches läßt sich feststellen, daß weder eine Gewöhnung noch eine erheblich größere Empfindlichkeit zu beobachten war.

Etwas länger war die Dauer des Gewöhnungsversuches bei Kaninchen 32 und 33. Ersteres erhielt in 46 Injektionen 6,235 g, letzteres in ebensoviel Einspritzungen 4,079 g Cocain hydrochlor. Charakteristisch für beide Tiere war, daß sie recht widerstandsfähig gegen Cocain waren. Bei Kaninchen 33 zeigten sich die ersten tetanischen Krämpfe auf eine Injektion von 32 mg Cocain hydrochlor pro Kilogramm Tiergewicht. Die Krampfanfälle waren auch nach den Einspritzungen der nächsten Tage zu beobachten. Als die injizierte Cocainmenge auf 34 mg und 43 mg vergrößert wurde, steigerte sich merkwürdigerweise nicht die Intensität der Krämpfe; es trat vielmehr das Gegenteil ein, sie wurden schwächer und blieben nach einigen Injektionen, am 8. III. z. B., ganz aus. Bei nicht vorbehandelten Tieren hatten erst Gaben von 70 mg pro Kilogramm regelmäßig tetanische Krämpfe hervorgerufen. Da bei Kaninchen 33 schon auf Cocainmengen von 32 mg pro Kilogramm tetanische Krämpfe eingetreten waren, hätte man einerseits schließen können, daß das Tier gegen Cocain empfindlicher geworden war; andererseits ist die Behauptung, daß das Kaninchen sich während dieses Versuches an Cocain gewöhnt hätte, nicht ohne weiteres als unbegründet von der Hand zu weisen, da doch tatsächlich die Vergiftungssymptome an Stärke abgenommen hatten, und das Tier die ganze Zeit hindurch vollkommen munter geblieben war. Unbedingt beweisend für Gewöhnung wäre gewesen, wenn sich hätte feststellen lassen, daß das Kaninchen stärkere toxische Dosen gut vertragen hätte. Um das zu entscheiden, bekam das Kaninchen mit jeder Injektion vom 22. III. ab 70 mg Cocain pro Kilogramm einverleibt. Nach wenigen Tagen ließ sich schon als unzweideutiges Ergebnis feststellen, daß das Versuchstier diese Cocainmengen nicht vertrug. Es magerte binnen wenigen Tagen außerordentlich stark ab und ging am 28. III. nachmittags ein.

Der Verlauf des Gewöhnungsversuchs bei Kaninchen 32 wich nur in ganz unwesentlichen Einzelheiten von dem von Kaninchen 33 ab. Als Beispiel der verschiedenen Protokolle diene das von Kaninchen 33 (Tab. 3).

Wie schon erwähnt, wurden in einer zweiten Versuchsreihe den Kaninchen von Anfang an große Cocainmengen injiziert. Es führte aber auch dieses Verfahren zu keinem besseren Ergebnis, da das Verhalten der Tiere auf die einzelnen Injektionen höchst schwankend

Tabelle III.

Tag	Coc. hydrochlor, g	Coc. hydrochlor, g pro kg	Dauer d. Stlg Min.	Gewicht g	Temperatur Anfg. Grad	Temperatur Hchst. Grad	Temperatur Untersch. Grad	Bemerkungen
26. I.	0,20	0,0769	42	2650				sbc. strk. tet. Kr. Opisth.
1. II.	0,014	0,0058		2400				Intravenös
6. „	0,05	0,021		2250				v. 6. II.—21. III. 2309 g
7. „	„	„		2250	38,2	39,5	1,3	v. 22. III.—25. III. 2000
8. „	„	„		2200	38,4	39,9	1,5	g zur Berechn. der Kilo-
9. „	0,06	0,026			38,5	39,1	0,6	gramm-Dosis angen.
10. „	„	„			38,7	39,3	0,6	
11. „	„	„			37,9	39,2	1,3	
13. „	„	„	5		38,2	40,8	2,6	Stlg. kurze klon. Kr.
14. „	„	„		2450	39,2	40,3	1,1	keine Krämpfe
15. „	0,07	0,0304	6	2400	39,6	40,4	0,8	Stlg. ton. klon. Kr.
16. „	„	„			39	40,6	1,6	keine Krämpfe
17. „	0,075	0,0326		2400	39,5	40,1	0,6	
18 „	„	„			38,8	40,2	1,4	
20. „	„	„	9	2250	39,2	40,9	1,7	Stlg. tet. Kr. starke motorische Reaktion.
21. „	„	„	13	2400	39,3	40,7	1,4	Stlg. tet. Kr. m. m. R.
22. „	„	„	11	2400	39,4	41	1,6	„ „ „ „ „ „
23. „	„	„	12	2300	39,3	40,8	1,5	„ „ „ „ „ „
24. „	„	„	15	2400	39,7	40,8	1,1	„ „ „ „ „ „
27. „	0,07	0,0304	6	2450	39	40,5	1,5	„ Rollkr. „ „ „
28. „	„	„	9	2300	39,4	40,9	1,5	„ „ ger. „ „
1. III.	0,08	0,0347		2500	39,5	41,6	2,1	keine Stlg., keine Kr.
2. „	„	„	10	2350	39,9	41,3	1,4	Stlg. tet. Kr. m. m. R.
3. „	„	„	16	2300	39,1	40,5	1,4	„ „ „ „ „ „
4. „	„	„		2320	39,3	41,1	1,8	keine Stlg. Rollkr. 8 Minuten lang
6. „	„	„	5	2200	39,3	40,5	1,2	Stlg. tet. Kr. m. m. R.
7. „	„	„		2250	38,9	40,6	1,7	keine Stlg. 4 Min. lang Rollkr.
8. „	„	„		2370	39	40,9	1,9	keine Kr.
9. „	0,9	0,0391		2400	39,6	40,9	1,3	„ „
10. „	0,1	0,0434	21	2350	40,1	41,3	1,2	Stlg. tet. Kr. m. m. R.
11. „	„	„	12	2350	39,3	40,5	1,1	„ „ „ „ „ „
13. „	„	„	15	2350	39,5	41,2	1,7	„ „ „ „ „ „
14. „	„	„	16	2450	39,4	40,5	1,1	„ „ „ „ „ „
15. „	„	„	20	2270	39,2	40,8	1,6	„ „ „ „ „ „
16. „	„	„		2450	39,1	41,4	2,3	keine Stlg. ger. Rollkr.
17. „	„	„		2500	39,5	40,8	1,3	„ „ „ „
18. „	0,12	0,0521	12	2400	39,5	40,6	1,1	Stlg. geringe Rollkr.
20. „	„	„	30	2250	39,4	40,8	1,4	Stlg. tet. Kr. m. m. R.
21. „	„	„	13	2400	39,3	40,1	0,8	„ ger. „ „ „ „
22. „	0,14	0,070	25	2250	39,5	40,2	0,7	„ „ „ „ „ „

Tag	Coc. hydrochlor.		Dauer d. Stlg.	Gewicht	Temperatur			Bemerkungen
	g	g pro kg	Min.	g	Anfg. Grad	Hchst. Grad	Untersch. Grad	
23. III.	0,14	0,070	30	2240	39,2	38,3	0,9	Stlg. tet. Kr. m. m. R.
24. „	„	„	30	2180	39	38,5	0,5	„ „ „ st. m. m. R.
25. „	„	„	28	2000	38,6	38,4	0,2	„ „ „ m. m. R.
27. „	0,12	0,080	15	1570	38	38,5	0,5	geringe m. R.
			über			unter		
28. „	0,14	0,10	60	1450	38	35		Stlg. tet. Kr. ger. m. R
29. „	Kaninchen tot vorgefunden.							

und wechselnd war. Nach kurzer Behandlungsdauer gingen sie nach starkem Gewichtsverlust ein. Da die Protokolle dieser Versuche nichts Neues bieten, erübrigt sich ihre Mitteilung.

Die geschilderten Gewöhnungsversuche an Kaninchen haben zu keinem unzweideutigen Ergebnis geführt. Sie lassen im Gegensatz zu dem Ergebnis bei Meerschweinchen und entgegen Adducos Beobachtungen nicht den Schluß zu, daß die Kaninchen im Laufe der Versuche gegen Cocain empfindlicher wurden, andererseits berechtigten die Versuche zu dem Schluß, daß es nicht möglich ist, Kaninchen durch lange Vorbehandlung mit schwach toxischen Dosen an stark toxische oder gar letale zu gewöhnen.

Versuche an Katzen.

Ueber die Wirksamkeit des Cocains bei Katzen gibt von Anrep (10) an, daß 5 mg Cocain pro Kilogramm bei Katzen Atembeschleunigung, Erweiterung der Pupille, und Schwimmbewegungen hervorriefen; 0,02 g töteten Katzen bei seinen Versuchen in einer halben bis einer Stunde. Fischer (14) beobachtete auf Gaben von 17 mg Cocain pro Kilogramm Pupillenerweiterung, Halluzinationen, Speicheln und Muskelzuckungen. Nach 30 mg trat der Exitus ein. Im allgemeinen kann ich diese Angaben bestätigen. Bei Katze 45 beobachtete ich auf 15 mg Cocain keine Vergiftungserscheinungen, von einer Pupillenerweiterung abgesehen, die sich auch bei allen anderen Versuchen einstellte. Die Temperatur stieg etwas, um 0,6°. Bei einigen anderen Versuchen war auf Injektionen von 16, 19 und 20 mg Cocain pro Kilogramm Speicheln, Erbrechen, Atem- und Pulsbeschleunigung zu beobachten. Bei 2 Versuchen traten auf 26 mg starke tetanische Krämpfe mit Seitenlage und Opisthotonuis ein. Gaben von 30 mg waren nach kürzerer oder längerer Zeit tödlich. Als Beispiel verschiedener Versuche diene folgendes Protokoll. Katze 43, 3,1 kg schwer, erhielt

75 mg Cocain hydrochlor. = 26 mg pro Kilogramm in 5prozentiger Lösung sbc. injiziert. Die Injektion erfolgte um 3 Uhr 30 Minuten, die Rektaltemperatur betrug kurz vorher 39,3°. Um 3 Uhr 35 Minuten bekam die Katze heftige tetanische Krämpfe mit Seitenlage und Opisthotonus. Die Pupillen waren sehr weit, der Speichelfluß sehr stark. Nach 4 Minuten langer Dauer hörten die Krämpfe auf und die Katze erholte sich dann sehr rasch. Die Temperatur sank dann ganz langsam; der tiefste Stand war um 5 Uhr 20 Minuten mit 37,2° erreicht.

Zu den Gewöhnungsversuchen wurden 4 Tiere benützt. Ein Versuch läßt keine bestimmten Schlüsse zu, da die Katze sehr bald infolge einer Pneumonie einging. Bei einem zweiten Versuche, Katze 39 waren im Anfang die Vergiftungserscheinungen wie bei einem normalen Tiere. Nach einer längeren Vorbehandlung zeigte sich aber, daß die Katze auf Cocainmengen, die sie vorher symptomlos vertragen hatte, schwere tetanische Krämpfe bekam und auf etwa die Hälfte der letalen Dosis einging. Bei Katze 45 war es ebenfalls sehr deutlich, wie von Injektion zu Injektion die Vergiftungserscheinungen an Schwere zunahmen. Das Tier bekam mit jeder Injektion 0,04 gm Cocain. Nach der ersten Einspritzung zeigte sich gar keine Wirkung. Bei der dritten wurde die Katze sehr erregt, der Speichelfluß sehr stark. Diese Symptome steigerten sich von Tag zu Tag; nach der sechsten Injektion bekam die Katze sechs schwere tetanische Krampfanfälle; leider ging sie am folgenden Tage an einer akuten Pneumonie ein, aber auch so war die Steigerung in der Cocainwirkung ganz deutlich. Ganz klar und einwandsfrei ist das Versuchsergebnis von Katze 48, wie das nachstehende Protokoll zeigt.

Tag	Gewicht	Coc. hydrochlor.		Temperatur			Bemerkungen
				Anfg.	Hchst.	Untersch.	
	g		g pro kg	Grad	Grad	Grad	
6. III.	2500	0,05	0,020	39,4	39,0	— 0,4	Tier ruhig. Speichelfl.
7. „	2600	„	„	39,6	40,2	+ 0,6	Erbrechen
8. „	2450	„	„	39,7	38,0	— 1,7	3 tet. Krampfanf., Stlg.
9. „	2450	„	„	39	38,0	— 1,0	5 „ „
10. „	2470	„	„	38,8	39,2	+ 0,4	8 „ „
11. „	2450	„	„	38,3	38,2	— 0.1	7 „ „
13. „	2400	„	„	39,4	40,1	+ 0,7	zahlr. tet. Krampfanf.
14. „	2400	„	„	38,6	39,2	+ 0,6	15 Min. nach der Injekt. unter zahlreichen tet. Krampfanfällen Exitus

Die angeführten Ergebnisse der Versuche an Katzen berechtigen zu dem Schluß, daß sich Katzen bei länger dauernder Darreichung nicht

an Cocain gewöhnen, sondern vielmehr erheblich empfindlicher gegen dieses Alkaloid werden.

Versuche an Hunden.

Von Anrep (10) beobachtete bei Cocaingaben von 5 mg bei Hunden leichte Vergiftungserscheinungen. Er steigerte die Menge bis zu 20 mg und beobachtete dann als Hauptsymptom starke Erregungszustände. Die letale Dosis hat er nicht festgestellt. Fischer (14) sah bei Dosen von 5 mg — 7,5 mg keine Wirkung. Als toxische Dosis betrachtet er 17,5 mg bis 30 mg. Er beobachtete ebenfalls starke Erregungszustände, Erbrechen, Temperatursteigerung und Halluzinationen. Dieselben Symptome beobachtete Mosso (15) bei seinen Versuchen. Wegen der großen individuellen Verschiedenheit, welche er bei Hunden fand, verzichtet er darauf, die toxische und letale Dosis genau zn begrenzen. Er hält 0,03 g pro Kilogramm im allgemeinen als letale Dosis.

Im wesentlichen stimmen meine Erfahrungen mit den hier geschilderten überein. Bei Cocainmengen unter 10 mg pro Kilogramm war nichts Charakteristisches zu beobachten. Es trat höchstens eine geringe Temperatursteigerung ein. Einen ausgeprägten Schütteltremor des Kopfes bekam in einem Versuche ein Hund nach einer Injektion von 0,10 g Cocain hydrochlor. = 10 mg pro Kilogramm. Bei etwas höheren Gaben von 17 mg pro Kilogramm stellte sich bei einem anderen Versuchstiere starkes Speicheln, Erbrechen und Ataxie ein. Bei einem Hunde von 10 kg Gewicht führten 0,20 g Cocain hydrochlor. = 19 mg pro Kilogramm den Tod herbei. Die Injektion erfolgte in 5prozentiger Lösung um 5 Uhr 30 Minuten nachmittags. Etwa 20 Minuten nach der Einspritzung zeigten sich bei diesem Hund die ersten klonisch-tonischen Krämpfe; sie nahmen rasch an Stärke zu und gingen bald in tetanische mit Opisthotonus über. Nach etwa einstündiger Dauer hörten die Krämpfe um 7 Uhr auf, die Herz- und Atemtätigkeit wurde wieder regelmäßig. Eine kurze Zeit lang schien es, als ob der Hund sich noch erholen würde, allein sehr bald, um 7 Uhr 30 Minuten wurde die Atmung plötzlich sehr oberflächlich und unregelmäßig. Es wurde versucht, den Hund durch künstliche Atmung und durch Aetherinjektionen am Leben zu erhalten; trotz dieser Bemühungen trat der Exitus ein. Die Temperatur war während des Versuches von 38,5° auf 43,4°, also um 4,9° gestiegen.

Zu Gewöhnungsversuchen dienten im ganzen sechs Hunde. Die Versuche an zwei Hunden müssen leider ausscheiden, da der eine bei einer plötzlichen Steigerung der Cocainmenge von 15 mg auf 21 mg pro Kilo-

gramm und der andere an einer Pneumonie einging. Von den vier übrigen Hunden bekamen drei jeden Tag eine verschieden hoch bemessene Cocainmenge injiziert. Bei allen drei Versuchstieren zeigte sich, daß sie von Injektion zu Injektion gegen Cocain empfindlicher wurden. Dabei war es ganz gleichgültig, ob die Hunde sehr lange nur ganz kleine Dosen injiziert bekamen, oder ob von Anfang an etwas höhere Dosen injiziert wurden. Das Endergebnis war in beiden Verfahren dasselbe; in ersterem Falle trat die Steigerung der Empfindlichkdit langsamer, in letzterem rascher ein. Als Beispiel diene folgendes Protokoll von Hund 44.

Tag	Gewicht	Coc. hydrochlor.		Temperatur			Bemerkungen
				Anfg.	Hchst.	Untersch.	
	g	g	mg pro kg	Grad	Grad	Grad	
4. III.	3100	0,04	14,2	39,2	40,2	1,0	keine Änderung d. Verh.
6. „	2850	„	„	38,6	40,9	2,3	erregt. Parese d. hint. Extr.
7. „	2800	„	„	38,9	41,2	2,3	fällt um, klonische Kr.
8. „	2900	„	„	39,3	41,8	2,5	„ „ sehr starke Err.
9. „	2800	„	„	39,1	41,5	2,4	3 tet. Kr.-Anf. Stlg. u. Op.
10. „	2900	0,03	10,7	38,9	41,4	2,5	keine Krämpfe, sehr err.
11. „	2750	0,04	14,2	38,5	41,4	2,5	3 tetanische Kr.-Anf.
					über	über	
13. „	2750	„	„	38,6	43	4,4	zahlr. tet. Kr.-Anf. Exitus.

Zur Berechnung der Kilogramm-Dosis wurden 2800 g angenommen.

Wie zu ersehen ist, bekam dieser Hund in 8 Injektionen 0,31 g Cocain. hydrochlor. Die größere Empfindsamkeit gegen Cocain steigerte sich bei ihm so rasch, daß er bei der fünften Injektion drei starke tetanische Krampfanfälle bekam. Am folgenden Tage, am 10. III., riefen 0,03 g Cocain keine Krämpfe hervor; am 11. III. traten auf sie auf 0,4 g wieder ein. Obwohl dem Hund am nächsten Tag kein Cocain injiziert wurde, ging er am 13. unter überaus heftigen tetanischen Krampfanfällen auf eine Cocainmenge ein, die er bei der ersten Injektion, ohne eine Aenderung seines Verhaltens zu zeigen, vertragen hatte.

Bei meinen Versuchen an Meerschweinchen wurde schon darauf hingewiesen, daß es auch beabsichtigt war, die Wirkung von Pausen zwischen den Injektionen auf den Ablauf der Versuche zu studieren. Bei den genannten Tiergattungen gab diese Methode keine besseren Resultate; um so erfolgreicher war sie bei einem Versuche an einem Hunde, wie das untenstehende Protokoll ersehen läßt (Tab. 4).

Den Hund 47 war, wie sich aus seinem Verhalten am 7. III. nach der Injektion von 0,13 g Cocain hydrochlor. schließen läßt, recht empfindlich gegen Cocain Es wurde ihm daher vom 8. III. ab nur 0,1 g und wegen des starken Gewichtsverlustes vom 20. III. ab

Tabelle 4.

Tag	Gewicht	Coc. hydrochlor.		Temperatur			Bemerkungen
				Anfg.	Hchst.	Untersch.	
	g	g	mg pro kg	Grad	Grad	Grad	
6. III.	7500	0,130	17,3	39,0	38,8	0,2	Erbrechen, Hund ruhig
7. „		0,130	„	39,2	41,0	1,8	2 tet. Kr.-Anf., Stlg. Op.
8. „		0,10	13,5	38,9	39,5	0,6	Erbr., Hund err., k. Kr.
9. „		0,10	„	38,5	40,0	1,5	„ „ „ „ „
10. „	7100	0,1	„	38,9	40,2	1,3	„ „ „ „ „
11. „	6900	0,10	„	39,5	41,0	1,5	4 tet. Kr.-Anf., Stlg. Op.
				1 Tag Pause.			
13. „	6500	0,10	15,3	39,6	40,6	1,0	Erbrechen, keine Kr.
14. „	6400	0,10	„	39,1	39,6	0,5	„ „ „
15. „	6350	0,1	„	38,9	41,2	2,3	3 tet. Kr.-Anf., Stlg Op.
				4 Tage Pause.			
20. „	5740	0,09	15,8	39,0	39,4	0,4	Erbrechen, keine Kr.
21. „	5850	„	„	38,7	39,1	0,4	kein Erbr., keine Kr.
22. „	5700	„	„	39,0	41,3	2,3	4 tet. Kr.-Anf., Stlg. Op.
				1 Tag Pause.			
24. „	5650	„	16	39,0	39,8	0,8	Erbrechen, keine Kr.
25. „	5380	„	„	38,8	39,5	0,7	„ „ „
				1 Tag Pause.			
27. „	5250	„	17,3	39,2	40,4	1,2	„ „ „
28. „	5150	„	17,6	38,8	40,6	1,6	„ „ „
29. „	5100	„	„	„	41,0	2,2	4 tet. Kr.-Anf., Stlg. Op.
30. „	4900	„	18,4	38,9	39,6	1,0	4 „ „ „ „
31. „	4750	„	19	39,0	40,3	1,3	6 „ g „ „
1. IV.	4520	„	20	38,9	41,4	2,5	zahlr. tet. Kr.-Anf. mit Stlg. u. Opisth. Exitus.

0,09 g Cocain injiziert. Viermal ließ sich bei diesem Gewöhnungsversuche das Ergebnis feststellen, daß der Hund auf Cocaingaben, die er an 2 Tagen vorher gut vertragen hatte, tetanische Krämpfe bekam; und obenso oft bewirkte ein einmaliges Aussetzen mit der Injektion, daß auf die nächste Einspritzung keine Krämpfe eintraten. Der Hund ging schließlich auf $^2/_3$ der bei der ersten Injektion vertragenen Cocainmenge ein.

Die Versuche an Hunden haben also zu dem Ergebnis geführt, daß bei längerer Darreichung Hunde erheblich empfindlicher gegen Cocain werden.

Die in der Zusammenstellung angeführten Fälle von Cocainismus hatten zu dem Schluß berechtigt, daß der Mensch sich tatsächlich an Cocain zu gewöhnen vermag. Im Gegensatz zu diesem Verhalten des menschlichen Organismus ließ sich durch die vorliegen-

den Untersuchungen feststellen, daß die zu den Gewöhnungsversuchen benutzten Tierarten sich nicht an Cocain gewöhnen; bei Meerschweinchen, Katzen und Hunden trat eine ausgesprochene und erhebliche Steigerung in der Empfindlichkeit gegen Cocain ein. Ob diese gesteigerte Cocainwirkung auf einer Änderung der Reizbarkeit des Nervengewebes, wie Adduco meint, oder auf einer einfachen Kumulation beruht, ließ sich nicht sicher entscheiden. Der Ausfall der Versuche mit Hund 47 würde eher für Kumulation sprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Mattison, Philad. Rep. 1891 p. 645. Referiert: Jahresberichte über Fortschritte der Medizin 1891 p. 445.
2. Abadie, Sitzungsberichte der Soc. d'ophthalm. de Paris, 2. X. 1881 ref. Falk.
3. Liller, Zahnarzt, Journal für Zahnheilkunde 25. IX. 1890.
4. Falk, Therapeutische Monatshefte 1890 p. 511.
5. Weigand, Dissertation, Berlin 1897.
6. Ricci, Deutsche medicinische Wochenschrift 1887, p. 1894.
7. Brouardel, „Opium, Morphin. et Cocain. Paris.
8. Ehrlich, Deutsche medizinische Wochenschrift 1890 p. 717.
9. Wiechowski, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Band 46 p. 155.
10. von Anrep, Pflügers Archiv für Physiologie, Band 21 p. 38.
11. Keyssner, Dissertation Erlangen 1888.
12. Ritter, Berliner klinische Wochenschrift 1909 p. 1701.
13. Adduco, Giornale della R. Accademia di Torino 1893 p. 250 ref. Jahresberichte über Fortschritte der Medizin 1893 p. 428.
14. Fischer, Dissertation Bern 1903.
15. Mosso, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Band 23 p. 153.

Für die Anregung zu vorstehender Arbeit sowie für die vielen Ratschläge spreche ich auch hiermit nochmals Herrn Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. Heffter meinen besten Dank aus.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich am 4. Oktober 1887 zu Sprendlingen, Rheinhessen; ich besuchte die Volks- und Lateinschule meines Heimatortes, später das Gymnasium zu Kreuznach. Hier bestand ich Ostern 1907 die Reifeprüfung. Im Sommersemester 1907 studierte ich in München, vom Wintersemester desselben Jahres ab in Marburg. Ende des Sommersemesters 1909 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung. Dann studierte ich in Heidelberg und in Berlin, wo ich das ärztliche Staatsexamen im Sommer 1912 bestand.